

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

AMANN K, BUZELLO M, DAUM O, GROSS ML, KOCH A, MAGENER A, MALL G
OBERHAUSER V, ORTH SR, RITZ E, RUMP LC, SIMONAVICIENE A
*Sympathisches Nervensystem und Progression der chronischen
Niereninsuffizienz*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (3), 14-23*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

SYMPATHISCHES NERVENSYSTEM UND PROGRESSION DER CHRONISCHEN NIERENINSUFFIZIENZ

Summary

In contrast to the renin system, the potential effect of the sympathetic system on progression of renal disease has received little attention. Increased activity of the sympathetic nervous system has been described in hypertension as well as in renal failure but its role in the progression of renal insufficiency has not been analysed in greater detail. In order to investigate a potential blood pressure independent effect of sympathetic blockade the effect of a non-antihypertensive dose of the central sympatholytic

agent moxonidine on structural and functional changes of the kidney were analysed in an experimental model of renal damage, the subtotaly nephrectomized rat. In summary, glomerulosclerosis and urinary albumine excretion as structural and functional parameters of renal damage were attenuated by moxonidine in a non-hypotensive dose. The data provide indirect evidence that increased sympathetic activity, possibly mediated via afferent signals from the damaged kidneys, contribute to the progression of renal failure. This observation may open new therapeutic perspectives.

ZUSAMMENFASSUNG

Es mehren sich die Hinweise, daß eine gesteigerte Sympathikusaktivität zusätzlich zu Natriumretention und erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems eine wichtige Rolle in der Progression der chronischen Niereninsuffizienz spielt. Ein erhöhter Sympathikotonus wurde klinisch und experimentell bei renalem Hypertonus und chronischer Niereninsuffizienz beschrieben, wobei bislang keine konkreten Daten zur Rolle des Sympathikus in der Progression des chronischen Nierenversagens vorliegen. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, die Rolle des Sympathikus in der Progression der chronischen Niereninsuffizienz am experimentellen Modell der subtotal nephrektomierten Ratte zu untersuchen. Hierfür wurde der Effekt des zentral wirksamen Sympatholytikums Moxonidin in einer nicht blutdruckwirksamen

Dosierung auf strukturelle und funktionelle Nierenschädigungsparameter untersucht. Glomeruloskleroseentwicklung und Urinalbuminexkretion als Parameter der glomerulären Schädigung waren nach Moxonidin-Behandlung signifikant geringer als bei unbehandelten Tieren. Diese Ergebnisse deuten auf eine blutdruckunabhängige Rolle des sympathischen Nervensystems in der Progression der chronischen Niereninsuffizienz hin, die vermutlich über afferente Signale aus der geschädigten Niere vermittelt wird. Diese experimentelle Beobachtung eröffnet vor dem Hintergrund gleichartiger klinischer Beobachtungen möglicherweise neue Therapieoptionen.

EINLEITUNG

Es ist seit längerem bekannt [1], aber erst in den letzten Jahren intensiv beforscht worden [2],

daß im Anschluß an eine initiale Schädigung der Niere als Folge maladaptiver Kompensationsvorgänge eine selbständige fortschreitende renale Funktionsverschlechterung (sog. Progression) zu beobachten ist. Das Fortschreiten des Nierenfunktionsverlustes erfolgt unabhängig von der Art der ursprünglichen Nierenschädigung, z. B. nach immunologischer Schädigung (Glomerulonephritis), Hypertonus, Stoffwechselschädigung (Diabetes mellitus) oder Nierenmassenverlust (subtotale Nephrektomie). Während ursprünglich angenommen wurde, daß die wesentlichen Vorgänge, die die Progression unterhalten, hämodynamischer Natur seien und speziell in einer Erhöhung des glomerulären Kapillardruckes bestehen [2], konnte in neuerer Zeit nachgewiesen werden, daß auch glomeruläre Wachstumsvorgänge (und evtl. renale Wachstumsvorgänge insgesamt) eine wichtige Zusatzvoraussetzung für das Auftreten der Progression sind. Zum Beispiel fand Yoshida [3] bei gleich starker Nierenfunktionseinschränkung und bei gleichem systemischem Blutdruck eine Glomerulosklerose (als morphologisches Korrelat einer Progression) nur bei gleichzeitigem Glomeruluswachstum. In der Vergangenheit wurde die renale Hypertonie mit ihren nachteiligen Folgen auf die Progression der Niereninsuffizienz in erster Linie als Ungleichgewicht zwischen Natriumausscheidung einerseits und Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) andererseits gesehen. Es besteht kein Zweifel, daß Natriumretention und inadäquate Aktivierung des RAS Schlüsselrollen in der Genese der Hypertonie bei Niereninsuffizienz

spielen [4]. Es mehren sich jedoch in letzter Zeit die Hinweise auf eine zusätzliche pathogene Rolle einer gesteigerten Sympathikusaktivität [5]. Dies stützt sich zum einen auf Beobachtungen, wonach Medikamente, die selektiv die Aktivität des Sympathikussystems reduzieren, oder totale autonome Blockade zu einer wirksamen Absenkung des Blutdrucks niereninsuffizienter Patienten führen [6]. Direkte mikroneurographische Untersuchungen der Sympathikusaktivität zeigten eine sympathische Überaktivität bei Patienten mit Niereninsuffizienz, welche nach einer bilateralen Nephrektomie nicht mehr nachweisbar waren [7, 8]. In diesem Zusammenhang sind auch klinische Beobachtungen von großem Interesse, wonach Clonidin bei Niereninsuffizienz eine exquisite antihypertensive Wirksamkeit aufweist [9]. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß auch im Tierexperiment die Sympathikusaktivität bei Niereninsuffizienz gesteigert ist und durch afferente Signale aus der geschädigten Niere unterhalten wird [10]. Diese Sympathikusaktivierung über chemosensitive renale Afferenzen führt zu einer gesteigerten Frequenz sympathischer Erregungen. Eine renale Deafferenzierung verhindert die Entstehung von Hypertonie und Sympathikus-Überaktivität bei Ratten mit experimentell erzeugter chronischer Niereninsuffizienz [11]. Campese und Mitarbeiter [12] konnten zeigen, daß Stickstoffmonoxid (NO) eine wichtige Kontrollfunktion der Sympathikusaktivität bei chronischer Niereninsuffizienz zukommt. So führt z. B. eine Hemmung der NO-Synthase zu einer

gesteigerten Sympathikusaktivität. Vor dem Hintergrund der deutlichen (und früher in Ausmaß und Bedeutung unterschätzten) Sympathikus-Überaktivität bei Niereninsuffizienz stellt sich die Frage, inwieweit der Sympathikus auch zur Progredienz der Niereninsuffizienz beiträgt. Eigene experimentelle Untersuchungen zeigten, daß die Gabe des zentralen Sympatholytikums Moxonidin in antihypertensiver Dosierung bei subtotal nephrektomierten Ratten die Glomeruloskleroseentwicklung als morphologisches Äquivalent der funktionellen Nierenschädigung deutlich verminderte [13]. Auch bei Tieren mit genetischem Hypertonus (spontan hypertensive Ratten vom stroke-prone Stamm, SHR-SP) konnte Moxonidin die Glomeruloskleroseentstehung selbst in subantihypertensiver Dosierung verhindern bzw. mindern [14].

MATERIAL UND METHODEN

1. Tiere

Männliche, 200 g schwere Sprague-Dawley-Ratten wurden in Einzelkäfigen bei einer konstanten Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit (20 °C, 75 %) sowie einem kontrollierten Tag-Nacht-Zyklus gehalten. Die Tiere erhielten eine Diät, die 40 g Protein und 0,6 g NaCl pro 100 g enthielt (Altromin Co., Lage/Lippe, Germany). Nach einer 3-tägigen Adaptationsphase wurden die Tiere in 2 Gruppen eingeteilt:

- Subtotale Nephrektomie, ohne Behandlung (SNX)

- Subtotale Nephrektomie + Moxonidin-Behandlung (1,5 mg/kg/Tag) (SNX + Mox)

Beide Versuchsgruppen wurden einer zweizeitigen subtotalen Nephrektomie (SNX) unterzogen, wobei gewichtskontrolliert 75 % des Nierenrindengewebes entfernt wurden. Achtundvierzig Stunden nach der zweiten Operation wurde in Gruppe 2 mit der medikamentösen Behandlung begonnen. Moxonidin (Mox) wurde in den Futterpellets verabreicht, wobei die tägliche Dosis 1,5 mg/kg/KG betrug. Diese Dosis war in Vorversuchen als gerade nicht mehr blutdruckwirksam ermittelt worden. Die tägliche Futter- und Wasseraufnahme wurden protokolliert, um die Aufnahme des Medikamentes zu kontrollieren. Der systolische Blutdruck wurde bei jeweils 4 Tieren pro Gruppe mittels Telemetrie gemessen. Vor Abschluß des Experiments hielten sich die Tiere für 24 Stunden in Stoffwechselkäfigen auf. Hierbei wurde 24 Stunden-Sammelurin gewonnen, um das Urinvolumen, die Proteinurie und die Kreatinin-clearance zu bestimmen.

a. Telemetrische Blutdruckmessung

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), der systolische (SAP) und diastolische Blutdruck (DAP), die Herzfrequenz (HR, ermittelt aus dem Spitzenwert des systolischen Blutdrucks, min⁻¹), und die motorische Aktivität der Tiere (MA, U/10 min) wurden unter Verwendung eines Telemetriesystems (Data Sciences Inc., St Paul, MM 55113, USA) bei jeweils 4 Tieren pro Gruppe ermittelt [15]. Die Sender (TL 10-M2-

C5O-PE, TL 11-M2-C5O-PXT) wurden in die abdominale Aorta implantiert. Die Elektroden zur Durchführung der Elektrokardiographie wurden subkutan implantiert. Die Empfänger (RLA 1000, RA 1000) wurden unter den Käfigen platziert; die maximale Übermittlungsdistanz betrug hierbei 40 cm.

b. Urinalbumin-Messungen

Die Albuminurie-Ausscheidung pro 24 Stunden wurde mittels der Mikroplattentechnik ermittelt [16], wobei die Technik durch Verwendung eines Kaninchen-Anti-Ratten-Albumin-Peroxydase-Konjugats modifiziert wurde.

c. Gewebspräparation

Zwölf Wochen nach der zweiten Operation wurde das Experiment durch retrograde Perfusionsfixation über die abdominale Aorta beendet [16, 17]. Hierbei wurde Blut zur Bestimmung der Serumparameter entnommen. Nach Entnahme der Nieren wurde zunächst das Gewicht bestimmt; danach wurden sie senkrecht zur Längsachse in ca. 1 mm breite Scheiben geschnitten. Zehn kleine, ca. 3 x 3 x 2 mm messende Nierenrindenpartikel wurden mittels sog. area weighted sampling für die Epon-Araldit-Einbettung (Semi- und Ultradünnschitte) gewonnen. Das verbleibende Gewebe wurde in Paraffin eingebettet und es wurden ca. 4 µm dicke Paraffinschnitte erstellt, die dann mit Hämatoxylin-Eosin (HE) bzw. Perjodschiffsäure (PAS) gefärbt wurden. Anschließend wurden die Nieren mit morphometrischen und stereologischen Methoden untersucht [17].

2. Morphologische Untersuchungen der Nieren

a. Renale Schädigungsindizes (Glomerulosklerose, tubulo-interstitieller und vaskulärer Schaden)

Der glomeruläre Sklerosegrad als Parameter der glomerulären Schädigung wurde an PAS-gefärbten Schnitten in 400facher Vergrößerung in jeweils 100 Glomeruli pro Tier ermittelt [16, 17]. Die tubulo-interstitiellen Veränderungen (Tubulusatrophie, Tubulusdilatation, intratubuläre Eiweißzylinder, interstitielle Entzündung und Fibrose) als Parameter des interstitiellen Schadens und die vaskulären Veränderungen (Wandverdickung, Lumenobliteration, fibrinoide Nekrose) wurden unter Verwendung eines semiquantitativen Scoringssystems in 100-facher Vergrößerung bestimmt [16].

Die tubulo-interstitiellen und vaskulären Veränderungen wurden in jeweils 10 zufällig ausgewählten Gesichtsfeldern pro Niere ausgewertet, wobei das folgende Scoringssystem Verwendung fand:

Grad 0: keine Veränderungen;
Grad 1: Veränderungen in weniger als 25 % des Gesichtsfeldes;
Grad 2: Veränderungen, die zwischen 25 und 50 % des Gesichtsfeldes ausmachen;
Grad 3: Veränderungen, die mehr als 50 % des Gesichtsfeldes umfassen.

Der Gesamtindex für jedes Tier ergab sich als Mittelwert aller Scores.

b. Nierenmorphologie und Glomerulusgeometrie

Paraffinschnitte (HE- und PAS-Färbung, Lichtmikroskopie in verschiedenen Vergrößerungen): Die Flächen- (AA) und Volumendichte (VV) der Nierenrinde und des Nierenmarkes sowie die Anzahl der Glomeruli pro Fläche (NA) wurde unter Verwendung einer Zeiss Integrationsplatte II (Zeiss Co., Oberkochen, Germany) und der Punktzählmethode ($Pp = AA = VV$) bei 400facher Vergrößerung durchgeführt [14]. Die Anzahl der Glomeruli pro Fläche (NA) wurde danach schrumpfungskorrigiert (:1,082).

Das Volumen der Nierenrinde (V_{cortex}) wurde aus dem Quotienten Nierenmasse/spezifisches Gewicht der Niere ($1,04 \text{ g/cm}^3$) mal Volumendichte der Rinde berechnet. Die glomeruläre Geometrie wurde dann wie folgt ermittelt: Die Volumendichte (VV) der Glomeruli und der Flächenanteil des glomerulären Kapillarkonvolutes (AAT) wurden mittels Punktzählverfahren bei 400facher Vergrößerung an HE-Schnitten ermittelt [14]. Die Gesamtfläche des Kapillarkonvoluts (AT) wurde nach der Formel $AT = AAT \times A_{\text{cortex}}$ ermittelt. Die Anzahl der Glomeruli pro Volumen (NV) ergab sich aus der Flächendichte (NA) und der Volumendichte (VV) der Glomeruli nach folgender Formel:
$$N_V = k/\beta \times N_A^{1,5} / V_V^{0,5}$$

mit $k = 1$ und $\beta = 1,382$

Die Gesamtzahl der Glomeruli pro Niere wurde vom Rindengesamtvolumen und der Zahl der Glomeruli pro Rindenvolumen abgeleitet:

$$N_{\text{glom}} = N_V \times V_{\text{cortex}}$$

Das mittlere Volumen des glomerulären Kapillarkonvoluts wurde nach der Formel $v = \beta/k \times A_T^{1,5}$ mit $\beta = 1,382$ und $k = 1,038$ berechnet [13].

c. Glomeruläre Kapillarisation und Zellularität

Semidünnschnitte (1000fache Vergrößerung): Von jeweils 5 Proben pro Tier wurden halbdünne Kunstschnitte ($0,5 \mu\text{m}$) angefertigt und mit Methylenblau und basischem Fuchsin gefärbt. Die folgenden Parameter wurden unter Verwendung morphometrischer und stereologischer Methoden ermittelt [13]:

Kapillarisation

Längendichte (L_v) und Gesamtlänge der glomerulären Kapillaren pro Niere (L_{ges}):

$L_v = 2 Q_A$ (Anzahl der Kapillarschnitte pro Kapillarkonvolut)

$L_{\text{ges}} = L_v \times V_{\text{glom}}$ (totales glomeruläres Volumen)

Mittlere Kapillarquerschnittsfläche (k):

$k = V_{\text{kap}}$ (Volumenanteil der Kapillarfläche am Kapillarkonvolut) / Q_A

Gesamtfläche der Kapillaren pro Glomerulus (A_{kap}):

$A_{\text{kap}} = A_{\text{AKap}}$ (Flächenanteil der Kapillaren), A_{Kon} (Fläche des Kapillarkonvoluts)

Filtrationsfläche der Kapillaren pro Niere (FF):

$FF = A_{\text{kap}} \times N_{\text{glom}}$ (Gesamtzahl der Glomeruli pro Niere)

Glomeruluszellen

Zellzahl pro Glomerulus (N):

$N = N_v$ (Zellzahl pro Volumen) $\times$

v_{glom} (mittleres Volumen des Kapillarkonvoluts)

Mittleres Zellvolumen (v):

$v = V_{\text{ges}}$ (Gesamtzellvolumen pro Niere) / N_{ges} (Gesamtzellzahl pro Niere)

d. Ultrastrukturelle Untersuchungen

Von einzelnen Tieren wurden Ultradünnschnitte ($0,08 \mu\text{m}$) angefertigt und mit Bleizitrat und Uranylacetat gefärbt [13]. Anschließend wurden die Schnitte mit einem Zeiss Elektronenmikroskop EM 10 in verschiedenen Vergrößerungen untersucht.

e. Immunohistologische Untersuchungen

Zur Beurteilung der potentiellen Proliferationsaktivität der Glomeruluszellen bzw. der Tubulusepithelien wurden immunhistochemische Untersuchungen unter Verwendung eines Antikörpers gegen das proliferating nuclear antigen (PCNA) durchgeführt (Immunotech 1510 mono, Marseille, France, Verdünnung 1: 150), wie im Detail unter [16] beschrieben. Die immunhistologischen Schnittpräparate wurden bei 400facher Vergrößerung untersucht. Jeweils 50 Glomeruli pro Niere wurden zufällig ausgesucht und gezählt. Die Anzahl PCNA-positiver Tubulusepithelien wurde in jeweils 20 Gesichtsfeldern pro Niere bestimmt.

f. Biochemische Untersuchungen

Noradrenalinegehalt der Nieren, basale und stimulierte Noradrenalinfreisetzung und Noradrenalinaufnahme wurden

bei jeweils 4–8 scheinoperierten Kontrolltieren und unbehandelten subtotal nephrektomierten Tieren mittels HPLC bestimmt [18–20].

Statistik

Die Daten sind jeweils als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Der Wilcoxon U-Test wurde zur Ermittlung der Gruppenunterschiede verwendet. Die Null-Hypothese wurde auf einem Niveau von $p < 0,05$ abgelehnt.

ERGEBNISSE

1. Tierdaten (Tab. 1)

Das Körpergewicht, das Gewicht der Restnieren, der systolische Blutdruck, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff und Hämoglobin waren in beiden SNX-Gruppen vergleichbar. Die Urinalalbuminexkretion (Abb. 1) war 8 und 12 Wochen nach Moxonidinbehandlung signifikant niedriger als ohne Behandlung.

2. Morphologische Untersuchungen

a. Renale Schädigungsparameter (Abb. 2, 3)

Glomeruloskleroseindex und vaskulärer Index waren in der Moxonidin-behandelten SNX-Gruppe signifikant geringer ausgeprägt als in der unbehandelten SNX-Gruppe. Der tubulointerstitielle Schaden war nach Moxonidin-Behandlung zwar tendenziell, nicht jedoch statistisch signifikant geringer als in der unbehandelten SNX Gruppe.

b. Glomerulusgeometrie (Tab. 2)

Die Gesamtzahl der Glomeruli pro Nieren und das mittlere glomeruläre Volumen waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Das glomeruläre Gesamtvolumen war nach Moxonidin-Behandlung signifikant geringer als bei den unbehandelten SNX ($0,09 \pm 0,002$ vs $0,11 \pm 0,002$ mm³).

c. Glomeruläre Kapillarisation und Zellularität (Tab. 3, 4, Abb. 2, 4)

Längendichte, Gesamtlänge und Gesamtfläche der glomerulären Kapillaren sowie die Gesamt-

filtrationsfläche waren nach Moxonidinbehandlung tendenziell, jedoch nicht statistisch signifikant größer als bei den unbehandelten SNX. Im Gegensatz dazu war die mittlere Kapillarquerschnittsfläche in der Behandlungsgruppe tendenziell geringer.

Die Podozytenzahl pro Glomerulus war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die Podozytenzahl pro cm² Filtrationsfläche und das mittlere Podozytenvolumen waren in der Behandlungsgruppe geringfügig höher als bei den unbehandelten Tieren.

Die Mesangiumzellzahl pro Glomerulus war nach Moxonidin-

behandlung nicht signifikant unterschiedlich, während die Endothelzellzahl pro Glomerulus signifikant größer als bei unbehandelten Tieren war. Das mittlere Mesangiumzellvolumen war nach Moxonidinbehandlung deutlich kleiner als in der unbehandelten SNX-Gruppe, wobei hier die statistische Signifikanz nur knapp verpaßt wurde ($p = 0,06$). Dieser Befund wird in Abbildung 4 verdeutlicht.

Das mittlere Endothelzellvolumen war in beiden Gruppen annähernd gleich.

Abbildung 1: Urinalbuminexkretion nach 4, 8 und 12 Wochen bei unbehandelten (SNX) und Moxonidin-behandelten subtotal nephrektomierten Ratten (SNX + Mox). *: $p < 0,05$ vs SNX

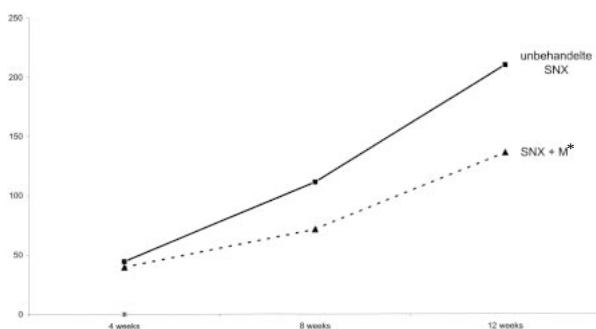


Abbildung 3: Glomeruloskleroseindex, tubulointerstitieller und vaskulärer Schädigungsindex bei unbehandelten SNX (SNX) und Moxonidin-behandelten SNX (SNX + Mox). *: $p < 0,05$ vs SNX

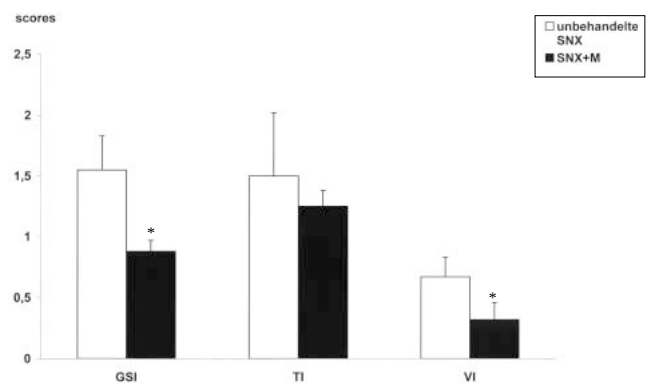


Tabelle 1: Tierdaten

Gruppen	Systolischer Blutdruck ¹ (mmHg)	Körpergewicht (g)	Gewicht der linken Niere (g)	S-Kreatinin (mg/dl)	S-Harnstoff (mg/dl)
SNX (n = 10)	134 ± 10,4	416 ± 32,5	2,08 ± 0,19	1,57 ± 0,23	147 ± 23,9
SNX + Mox ² (n = 10)	138 ± 12,4*	408 ± 27,7	2,08 ± 0,24*	1,44 ± 0,18*	139 ± 21,1*
Wilcoxon	$p < 0,05$	n.s.	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

*: $p < 0,05$ vs SNX; ¹ telemetrisch gemessen in jeweils 4 zufällig ausgesuchten Tieren pro Gruppe; ² subtotale Nephrektomie + Moxonidin

d. PCNA Immunhistochemie (Tab. 2)

Nach 12 Wochen war die Zahl der PCNA-positiven Glomerulus- bzw. Tubuluszellen in der unbehandelten SNX-Gruppe signifikant größer als in der Moxonidin-behandelten Gruppe.

DISKUSSION

Der wichtigste Befund der vorliegenden Untersuchung war die Beobachtung, daß trotz unverändertem systolischem Blutdruck der Glomeruloskleroseindex, der vaskuläre Schädigungsindex sowie die Urinalbuminausscheidung bei experimenteller Niereninsuffizienz durch Gabe des zentral wirksamen Sympatholytikums Moxonidin signifikant kleiner war. Die quantitativ morphologischen Untersuchungen zeigen darüber hinaus einen

positiven Effekt der Moxonidin-behandlung auf die glomeruläre Feinstruktur, insbesondere auf die Mesangiumzellhypertrophie.

Zusätzliche Messungen des Norepinephrin (NE) -Turnovers bei unbehandelten, subtotal nephrektomierten Tieren und Kontrolltieren deuten auf eine erhöhte NE-Aufnahme bei vermindertem NE-Gewebsgehalt hin. Dieser Befund wäre vereinbar mit einer erhöhten renalen Einzelnervenfaseraktivität bei chronischer Niereninsuffizienz. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß die erhöhte Sympathikusaktivität eine wichtige Co-Determinante der Progression der chronischen Nierenschädigung darstellt.

Einige methodische Aspekte der Studie sollen an dieser Stelle Erwähnung finden:

Moxonidin wurde verabreicht, um den zentralen Sympathikus-

tonus zu verringern [21]. Es ist jedoch bekannt, daß die Imidazolin (I) 2-Rezeptoren, mit denen Moxonidin interagiert, auch in der Niere vorhanden sind [22, 23]. So verursacht z. B. die Injektion von Moxonidin in die Nierenarterie oder aber Moxonidingabe in der isoliert perfundierten Nierenpräparation eine Natriurese [24]. Da in der vorliegenden Studie keine periphere Sympathikusblockade untersucht wurde, ist die Schlußfolgerung, daß Moxonidin über eine Hemmung zentraler sympathischer Aktivität wirkt, lediglich indirekt. Die Moxonidindosis, die den Ratten verabreicht wurde, war im Verhältnis zu den therapeutischen Dosen, die bei Patienten eingesetzt werden, sehr hoch; sie stimmte jedoch mit den Dosen, die in anderen experimentellen Studien verwendet wurden, überein. In einem Pilotversuch hatten wir mittels telemetrischer Blutdruckmessungen überprüft, daß die verwendete Dosis den

Abbildung 2: Repräsentative Glomeruli unbehandelter (a) und Moxonidin-behandelter (b) subtotal nephrektomierter Ratten (SNX) mit 12wöchiger chronischer Niereninsuffizienz. Halbdünner Kunststoffschnitt, Vergrößerung 1:1000.

Abbildung 2a: Glomerulus eines unbehandelten SNX-Tieres mit mesangialer Matrixexpansion, Dilatation und Okklusion der Kapillarschlingen und Kapselsynechie.

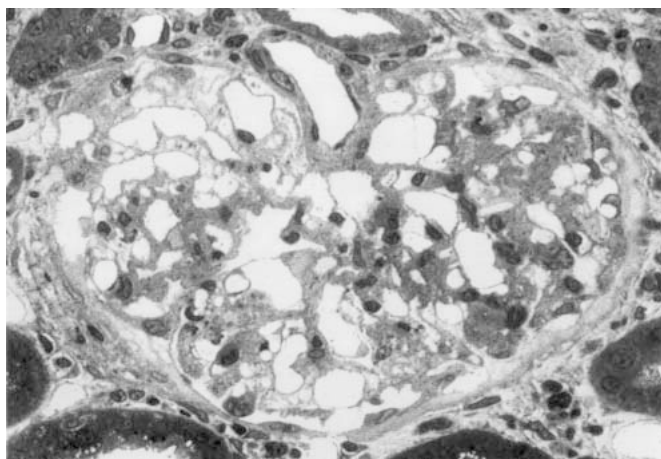


Abbildung 2b: Glomerulus eines Moxonidin-behandelten SNX-Tieres ohne signifikante Glomerulosklerose.

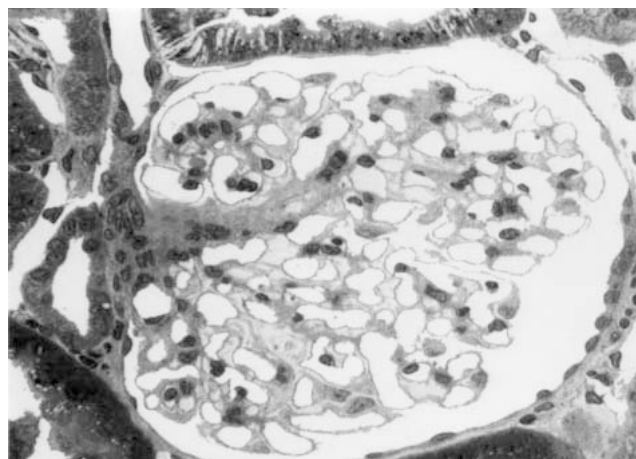


Tabelle 2: Veränderungen der Glomeruluskapillaren nach Moxonidinbehandlung

Gruppen	Lv (mm/mm ³)	Lges (m)	mittlere Kapillar- querschnitts- fläche (µm ²)	Gesamtfläche der Kapillaren (mm ²)	Filtrations- fläche (cm ²)
SNX (n = 8)	8065 ± 861	828 ± 214	111 ± 24,5	7,58 ± 3,40	928 ± 503
SNX+Mox (n = 10)	8378 ± 718	849 ± 174	98,3 ± 12,4	7,90 ± 2,43	1115 ± 525
Wilcoxon	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

*: p < 0,05 vs SNX

Tabelle 3: Veränderungen der Glomeruluszellularität nach Moxonidinbehandlung

Gruppen	Podozyten- zahl pro Glo- merulus	Podozyten- pro Filtrations- fläche (l/mm ²)	Mittleres Podozyten- volumen (µm ³)	Mesangium- zellzahl pro Glomerulus	Mittleres Mesangiumzell- volumen (µm ³)	Endothel- zellzahl pro Glomerulus	Mittleres Endo- thelzell- volumen (µm ³)
SNX (n = 8)	88 ± 17	1113 ± 329	2370 ± 593	156 ± 31	1890 ± 399	147 ± 20	161 ± 29,3
SNX+Mox (n = 10)	93 ± 24	1280 ± 462	2796 ± 502	167 ± 31	1583 ± 161	194 ± 55	152 ± 21,7
Wilcoxon	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,05	n.s.

*: p < 0,05 vs SNX

Tabelle 4: Anzahl PCNA-positiver Glomerulus- bzw. Tubulusepithelzellen

Gruppen	PCNA-pos. Glomeruluszellen pro Glomerulusprofil	PCNA-pos. Tubulusepithel- zellen pro Gesichtsfeld
SNX (n = 9)	2,84 ± 1,07	5,34 ± 2,14
SNX + Mox (n = 10)	1,63 ± 0,67*	2,24 ± 0,63*
Wilcoxon	p < 0,05	p < 0,05

*: p < 0,05 vs SNX

systemischen Blutdruck nicht senkt. Es ist bekannt, daß ein erhöhter Blutdruck die Progression der chronischen Niereninsuffizienz beschleunigt. Mittels telemetrischer Blutdruckkontrolle konnten wir zwar einen Effekt des systemischen Blutdrucks ausschließen, nicht jedoch intrarenale Widerstandsveränderungen bzw. intrarenale hämodynamische Effekte. Durch das verwendete Studienprotokoll konnte die Frage, ob die vermuteten sympathischen Effekte auf eine direkte oder indirekte Katecholaminwirkung zurückzuführen sind, nicht beantwortet werden.

Die Sympathikusstimulation führt u.a. auch zu einer Aktivierung des Renin-Systems über β -adrenerge Mechanismen [25]. Katecholamine und das Renin-system interagieren in der Niere allerdings auch noch über andere Mechanismen [26, 27], wobei die bekannte Kompartimentierung von Angiotensin II zu berücksichtigen ist [28]. Direkte, möglicherweise für die Progression wichtige Katecholamineffekte sind proliferative Effekte über den β -Adrenorezeptor, die an Tubulusepithelzellen nachgewiesen wurden [29], oder aber Effekte auf die Podozytenstruktur oder -funktion. Podozyten exprimieren α 1- und β 2-Adrenorezeptoren

[30]. Eine Stimulation der α 1-Adrenorezeptoren führt zu einer Ca^{2+} [i]-Erhöhung, während β 2-Adrenorezeptorstimulation eine Depolarisation über eine Öffnung von cAMP-abhängigen Cl-Kanälen induziert. Neben Veränderungen des glomerulären hydraulischen Druckgradienten [31] führt eine Sympathikusstimulation bzw. eine Erhöhung der Noradrenalin-konzentration zu einer Zunahme des Glomerulusdurchmessers [32]. In einer früheren Studie verglichen wir den Effekt von Moxonidin mit einer ACE-Hemmer-Behandlung bei subtotal nephrektomierten Ratten. Während eine vergleichbare Abnahme des Glomeruloskleroseindex zu verzeichnen war, war die Podozytenmorphologie unterschiedlich: Die Podozytenzahl und -struktur war unter ACE-Hemmung wesentlich besser erhalten [13]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich bezüglich Podozytenzahl und -größe keine signifikanten Effekte einer Moxonidinbehandlung; dennoch

bleiben die Podozyten eine mögliche Zielstruktur der Katecholaminwirkung.

Die in der vorliegenden Studie nach Moxonidinbehandlung deutlich geringere Mesangiumzellhypertrophie deutet darauf hin, daß auch Mesangiumzellen möglicherweise über Katecholamine reguliert werden. Hierzu liegen bislang keine konklusiven in vivo-Befunde vor. Die glomeruläre Hyperfiltration wird allgemein als wichtiger Mechanismus der Progression der chronischen Niereninsuffizienz betrachtet. Mühlbauer und Mitarbeiter [33] zeigten, daß die durch Gabe von Aminosäuren induzierte glomeruläre Hyperfiltration durch bilaterale renale Denervierung komplett verhindert werden konnte, was auf eine wichtige Rolle des sympathischen Nervensystems in der Vermittlung des glomerulären Schadens, d. h. der Hyperfiltration, hinweist.

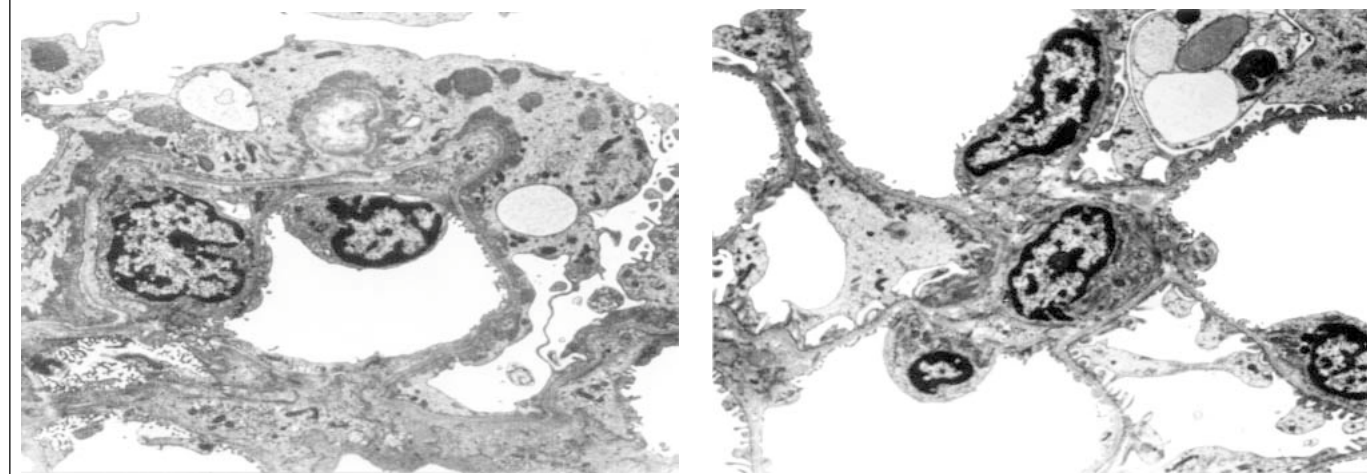
Mikroneurographische Studien ergaben eindeutige Beweise für

eine erhöhte Sympathikusaktivität bei terminaler Niereninsuffizienz [8] und präterminaler Niereninsuffizienz [27]. Experimentelle Studien [10, 11] zeigten, daß der Blutdruckanstieg nach subtotaler Nephrektomie teilweise durch dorsale Rhizotomie, d. h. Durchtrennung der Hinterwurzeln, verhindert werden konnte. Der Noradrenalinumsatz im posterioren und lateralen Hypothalamus war bei Ratten mit experimenteller Niereninsuffizienz erhöht [34]. Die renalen Afferenzen ziehen durch den dorsolateralen Anteil der Medulla in diese Region. Faktoren, die in die Aktivierung des sympathischen Nervensystems involviert sind, sind komplex und umfassen möglicherweise NO und Endothelin [12, 35]. Die Beobachtung von Veränderungen des Norepinephringehalts und -umsatzes im Nierenrestgewebe im vorliegenden Experiment passen zum Konzept der erhöhten efferenten Sympathikusaktivität, wobei gesagt werden muß, daß nicht alle Aktivitäten des Sympathikus über Katechola-

mine vermittelt werden. Auch die Neuropeptid Y (NP-Y) -Konzentrationen sind bei chronischer Niereninsuffizienz erhöht [36] und es wurde gezeigt, daß NP-Y auch auf die Niere wirkt [37, 38].

Spärliche klinische Beobachtungen passen ebenfalls zum Konzept der Rolle der erhöhten Sympathikusaktivität auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz. Weinrauch [39] fand, daß die Progression der renalen Dysfunktion bei Patienten mit Typ 1 Diabetes und diabetischer Nephropathie durch die Unfähigkeit, die Herzfrequenz als Antwort auf das Valsalva-Manöver zu variieren, vorausgesagt werden konnte. Er schloß daraus, daß eine Sympathikusaktivierung ohne entsprechende Gegenregulation bei parasympathischer Dysfunktion eine Rolle spielt. Weiterhin zeigen vorläufige klinische Studien an mikroalbuminurischen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus, daß Moxonidin in niedriger Dosierung trotz fehlender Blutdruckreduktion die

Abbildung 4: Ultrastruktur repräsentativer Glomeruli unbehandelter (a) und Moxonidin-behandelter (b) subtotal nephrektomierter Ratten (SNX) mit 12wöchiger chronischer Niereninsuffizienz. Ultradünner Kunststoffschnitt, Vergrößerung 1:5000.



Urinalbuminausscheidungsrate reduzieren konnte [unveröffentlichte Daten].

Es ist klar, daß diese experimentellen und vorläufigen klinischen Beobachtungen noch nicht ausreichen, um den vollen Umfang des Einflusses des Sympathikus auf die Progression der chronischen Niereninsuffizienz zu ermessen. Das Konzept, daß nicht nur das Renin-Angiotensin- bzw. das Endothelinsystem, sondern auch eine inadäquate Sympathikus-überaktivität an der Progression der chronischen Niereninsuffizienz beteiligt ist, stellt jedoch eine neue therapeutische Option dar, sofern die vorliegenden Ergebnisse sich auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bestätigen lassen.

DANKSAGUNG

Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Am 93/2-2/3 und RU 401/5-4) und der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Herr Dr. Moriz Buzello, Frau Dr. Marie-Luise Gross und Herr Andreas Koch sind Stipendiaten des Graduiertenkollegs „Nieren- und Kreislaufregulation“ der Deutschen Forschungsgesellschaft an der Universität Heidelberg.

Herrn Dr. G. W. Bielenberg, Fa. Solvay Pharma, Hannover, sei für die Hilfe bei Versuchsplanung und -durchführung sowie die Bereitstellung von Moxonidin gedankt.

Die Autoren bedanken sich weiterhin bei Frau Z. Antoni, Frau G. Gorsberg, Frau D. Lutz und Herrn P. Rieger für die herausragende technische Assistenz. Herrn Dipl.-Ing. H. Derks sei für seine exzellente fototechnische Unterstützung gedankt.

Literatur:

1. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: F324–37.
2. Fogo A, Yoshida Y, Glick AD, et al. Serial micropuncture analysis of glomerular function in two rat models of glomerular sclerosis. *J Clin Invest* 1988; 82: 322.
3. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes versus hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989; 35: 654.
4. Ibrahim HN, Rosenberg ME, Hostetter TH. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of renal disease: a critical review. *Semin Nephrol* 1997; 17: 431–40.
5. DiBona GF. Neural control of renal function: cardiovascular implications. *Hypertension* 1982; 4: 753–63.
6. Schohn D, Weinmann P, Jahn H et al. Norepinephrin-related mechanism in hypertension accompanying renal failure. *Kidney Int* 1985; 28: 814.
7. Hansen J, Victor RG. Direct measurement of sympathetic activity: new insights into disordered blood pressure regulation in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 636–43.
8. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–8.
9. Levitan D, Massry SG, Romoff M, Campese VM. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* 1984; 36: 24–9.
10. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 861–5.
11. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878–82.
12. Ye S, Nosrati S, Campese VM. Nitric oxide (NO) modulates the neurogenic control of blood pressure in rats with chronic renal failure (CRF). *J Clin Invest* 1997; 99: 540–8.
13. Amann K, Nichols C, Törnig J, Schwarz U, Zeier M, Mall G, Ritz E. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1003–11.
14. Miltenberger-Miltenyi G, Schwarz U, Amann K, Mall G, Ritz E. Beneficial effect of low-dose treatment with a combination of moxonidine and nifedipine on glomerulosclerosis in experimental hypertension. *Blood Pressure* 1998; 9: P247.
15. Brockway BP, Mills PA, Aszar SH. A new method for continuous chronic measurement and recording of blood pressure, heart rate and activity in the rat via radiotelemetry. *Clin Exp Hypertens* 1991; 13: 885–95.
16. Schwarz U, Amann K, Orth S, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotal nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998; 53: 1696–705.
17. Amann K, Irzyniec T, Mall G, Ritz E. The effect of enalapril on glomerular growth and glomerular lesions after subtotal nephrectomy – a stereological study. *J Hypertension* 1993; 11: 969–75.
18. Rump LC, Schuster MJ, Schollmeyer P. Activation of β_2 -adrenoceptors by isoprenaline and adrenaline enhances noradrenaline release in cortical kidney slices of young spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1992; 345: 25–32.
19. Rump LC, Wilde K, Bohmann C, Schollmeyer P. Effects of the novel dopamine DA₂-receptor agonist carboxirole (EMD 45609) on noradrenergic and purinergic neurotransmission in rat

isolated kidney. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1992; 345: 300–8.

20. Bohmann C, Kügelgen v I, Rump LC. P2-receptor modulation of noradrenergic neurotransmission in rat kidney. Br J Pharmacol 1997; 121: 1255–62.

21. Wenzel RR, Spieker L, Su Q, Shaw S, Lüscher TF, Noll G. 11-Imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. Hypertension 1998; 32: 1022–7.

22. Bohmann C, Schollmeyer P, Rump LC. Effects of imidazoline on noradrenaline release in rat isolated kidney. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1994; 349: 118–24.

23. Schlatter E, Ankorina-Stark I, Haxelmann S, Hohage H. Moxonidine inhibits Na^+/H change in proximal tubular cells and cortical collecting duct. Kidney Int 1997; 52: 454–9.

24. Smyth DD, Penner SB. Imidazoline receptor mediated natriuresis: central and/or peripheral effect? J Auton Nerv Syst 1998; 72: 155–62.

25. Beierwaltes WH, Schryver S, Olson PS, Romero JC. Control of renin release in isolated rat glomeruli. Hypertension 1981; 3: 1130–4.

26. Johns EJ. Role of angiotensin II and the sympathetic nervous system in the control of renal function. J Hypertension 1989; 7: 695–701.

27. Ligtenberg G, Blankestijn J, Oey L, Klein IHH, Dijkhorst-Oei L-T, Boomsma F, Wieneke GH, van Huffelen AC, Koomans HA. Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. N Engl J Med 1999; 340: 1321–8.

28. Navar LG, Imig JD, Zou L, Wang CT. Intrarenal production of angiotensin II. Semin Nephrol 1997; 17: 412–22.

29. Wolf G, Helmchen U, Stahl RAK. Isoproterenol stimulates tubular DNA replication in mice. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2288–92.

30. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? Kidney Int 1998; 54: 687–97.

31. Huber TB, Gloy J, Henger A, Schollmeyer P, Greger R, Mundel P,



Prof. Dr. med. Kerstin Amann

Von 1983 bis 1989 Studium der Humanmedizin an der Ruprechts-Karls-Universität, Heidelberg. Von 1990 bis 1991 AIP am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. F. Otto). Von 1991 bis 1992 wissenschaftliche Assistentin in der Herzchirurgischen Abteilung der Universität Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. S. Hagl) im Rahmen der pathologischen Facharztausbildung. Von 1992 bis 1999 wiss. Assistentin am Pathologischen Institut der Universität Heidelberg. Seit 1.9.1999 Extraordinaria (C3) für Nephropathologie am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg.

Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung, Internationale Akademie für Pathologie (IAP), European Dialysis and Transplantation Association/European Renal Association (EDTA/ERA), American Society of Nephrology (ASN), International Society of Heart Research (ISHR) und European Council for Blood Pressure and Cardiovascular Research (ECCR).

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Kerstin Amann
Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg
D-91054 Erlangen, Krankenhausstraße 8–10
E-mail: kerstin.amann@patho.imed.uni-erlangen.de

Pavenstädt H. Catecholamines modulate podocyte function. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 335–45.

32. Hermansson K, Larson M, Kallskog O, Wolgast M. Influence of renal nerve activity on arteriolar resistance, ultrafiltration dynamics and fluid reabsorption. Pflügers Arch 1981; 389: 85–90.

33. Mühlbauer B, Spöhr F, Schmidt R, Osswald H. Role of renal nerves and endogenous dopamine in amino acid-induced glomerular hyperfiltration. Am J Physiol 1997; 273: F144–F149.

34. Ye S, Ozgur B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus, and hypertension in rats with chronic renal failure. Kidney Int 1997; 51: 722–7.

35. Saruta T, Kumagai H. The sympathetic nervous system in hypertension and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 1996; 5: 72–9.

36. Bald M, Gerigk M, Rascher W. Elevated plasma concentrations of neuropeptide in children and adults with chronic and terminal renal failure. Am J Kidney Dis 1997; 30: 23–7.

37. Oberhauser V, Vonend O, Rump LC. Neuropeptide Y and ATP interact to control renovascular resistance in the rat. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1179–85.

38. Ohtomo Y, Meister B, Hokfelt T, Aperia A. Coexisting NPY and NE synergistically regulate renal tubular Na^+ , K^+ -ATPase activity. Kidney Int 1994; 45: 1606–13.

39. Weinrauch LA, Kennedy FP, Gleason RE, Keough J, D'Elia JA. Relationship between autonomic function and progression of renal disease in diabetic proteinuria. Am J Hypertens 1998; 11: 302–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung